Nedeni Bilinmeyen Ateş Etyolojisi Araştırılırken Saptanan İnfektif Endokardit Olguları

Infective Endocarditis Cases Detected While Investigating the Etiology of Fever of Unknown Origin

Nazlım Aktuğ-Demir, Onur Ural, Şua Sümer, Hatice Esranur Kıratlı
Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Özet

Nedeni bilinmeyen ateş nedenleri arasında, sıklığı yaşa göre değişiklik göstermekle birlikte infeksiyonlar, neoplazmlar ve kolajen vasküler hastalıklar gibi birçok hastalık sayılabilir. İnfeksiyöz nedenler arasında infektif endokardit Batı ülkelerinde %0-8, ülkemizde ise %0-3.8 oranla nedeni bilinmeyen ateş nedeni olarak bildirilmektedir. İnfektif endokardit bir infeksiyon acilidir ve yüksek mortalite ve morbiditeye yol açması nedeniyle önemini koruyan bir hastalıktır. Ateş ve üfürüm varlığında ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Bu bildiride nedeni bilinmeyen ateş etyolojisi araştırılırken saptanan 8 infektif endokardit olgusu sunulmuştur.
Klimik Dergisi. 2020; 33(2): 191-4.
Anahtar Sözcükler: Nedeni bilinmeyen ateş, endokardit.

Abstract

Infections, neoplasms, and collagen vascular diseases like many others are among the causes of fever of unknown origin with a varying frequency depending upon the age. Among infectious causes, infective endocarditis is reported as 0-8% in western countries and 0-3.8% in Turkey as the cause of fevers of unknown origin. Infective endocarditis is an infectious disease and is of great importance because of its high mortality and morbidity. It should be considered in the differential diagnosis in case of fever and cardiac murmur. In this report, 8 cases of infective endocarditis detected while investigating the etiology of fever of unknown origin are presented.
Klimik Dergisi. 2020; 33(2): 191-4.
Key Words: Fever of unknown origin, endocarditis.

Giriş

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), başlangıç tanısal çalışmalara rağmen tanının belirlenemediği ve beklenen süre içinde ateş düşüşünün görülmediği özel bir ateş şeklidir. NBA ilk kez Petersdorff ve Beeson tarafından 1961 yılında tanımlanmış, zamanla modifiye edilmiştir. Durack ve Street'in 1991 yılında yaptığı yeni sınıflamaya göre klasik NBA, "3 haftadan uzun süren, 1 kez 38.3°C veya 1 saatten uzun süreli olarak 38°C üzerinde saptanan, hastanede 3 gün tetkik veya hastane dışında 3 poliklinik vizitine rağmen nedeni tespit edilemeyen ateş" olarak tanımlanmaktadır. NBA nedenleri arasında sıklığı yaşa göre değişiklik göstermekle birlikte infeksiyonlar, neoplazmlar, kolajen vasküler hastalıklar gibi birçok hastalık sayılabilir (1). İnfeksiyöz nedenler arasında infektif endokardit (İE) Batı ülkelerinde %0-8, ülkemizde ise %0-3.8 NBA nedeni olarak bildirilmektedir (2-4). İE bir infeksiyon acilidir ve yüksek mortalite ve morbiditeye yol açması nedeniyle önemini koruyan bir hastalıktır (2-5).

Bu bildiride Şubat 2017-Şubat 2018 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yatırılarak izlenen ve NBA kriterlerini karşılayan toplam 97 hastada etyoloji araştırılırken saptanan 8 İE olgusunun bulguları sunulmuştur.

Olgular

Kliniğimizde 1 yıl içerisinde izlenen 97 NBA'lı hastanın 8 (%8.2)'inde İE saptandı. Takip edilen olguların

ORCID iDs of the authors: N.A.D. 0000-0002-4703-0827; O.U. 0000-0003-1355-7572; Ş.S. 0000-0003-3508-7516; H.E.K. 0000-0001-5094-1026

Cite this article as: Aktuğ-Demir N, Ural O, Sümer Ş, Kıratlı HE. [Infective endocarditis cases detected while investigating the etiology of fever of unknown origin]. *Klimik Derg*. 2020; 33(2): 191-4. Turkish.

XIX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (28-31 Mart 2018, Antalya)'nde bildirilmiştir.
Presented at XIXth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (28-31 March 2018, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Şua Sümer, Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
E-posta / E-mail: suasumer@gmail.com

(Geliş / Received: 7 Mayıs / May 2020; Kabul / Accepted: 15 Haziran / June 2020)
DOI: 10.5152/kd.2020.37

7'si erkek 1'i kadındı. Yaş ortalaması 53.5 (21-73 yaş) idi. Olguların %75'i doğal kapak %25 protez kapak endokarditiydi. Hastaların tıbbi özgeçmişleri değerlendirildiğinde, 2 olgu dışındakilerde biküspit aort kapağı, koroner anjiyografi, koroner baypas operasyonu, protez kapak varlığı, kronik böbrek yetmezliği gibi komplike edici faktörler saptandı. Başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde ateş, halsizlik, üşüme ve titreme, gece terlemesi, nefes darlığı, kilo kaybı en sık saptanan bulgular olarak tespit edildi. Hastaların tamamının fizik muayenelerinde ateş ve kardiyak üfürüm varlığı saptandı. Sol üst kadranda hassasiyet, çomak parmak, alt ekstremitelerde purpurik döküntü hastalarda görülen diğer muayene bulgularıydı. Olguların demografik bulguları ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Laboratuvar tetkiklerinde C-reaktif protein (CRP) yüksekliği olguların hepsinde, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) yüksekliği ve anemi %87.5'inde, lökositoz %50'sinde, prokalsitonin yüksekliği ve hematüri %37.5'inde saptandı. Olguların laboratuvar bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Alınan kan kültürlerinin %87.5'inde üreme gözlendi. Hastaların %50'sinde stafilokoklar (%25 *Staphylococcus aureus,* %75 koagülaz-negatif stafilokoklar), %37.7'sinde enterokoklar üretilirken, %12.5'inde etken üretilemedi. Stafilokokların %75'i metisiline dirençli idi.

Hastalara transtorasik ekokardiyografi (TTE) ve bu tetkikle vejetasyon saptanmayan bir hastaya transözofageal ekokardiyografi (TÖE) yapıldı. TTE'de 4 olguda aort kapağında, 1 olguda protez aort kapağında, 1 olguda mitral kapağında ve 1 olguda pulmoner kapakta vejetasyon saptandı. Bir olguda TTE ile vejetasyon saptanmadı ve TÖE'de değerlendirildiğinde aort ve mitral protez kapağı olan hastanın her iki mitral kapağı yüzeyinde vejetasyon saptandı.

İE saptanan hastalara rehber doğrultusunda öncelikle ampirik tedaviler başlandı. Tedaviler kan kültürü sonuçlarına göre düzenlendi. İE tanısı alan hastaların predispozan faktörleri ve hastalara uygulanan cerrahi işlemler Tablo 3'te özetlenmiştir. Cerrahi planlanan hastalara antibiyoterapinin yaklaşık olarak 14-18. günleri arasında cerrahi uygulandı. Cerrahi sonrasında da hastaların tedavilerine devam edildi.

İrdeleme

NBA olguları tüm gelişmelere rağmen tanıdaki zorluklar nedeniyle hâlâ önemini korumaktadır. Ülkemizde NBA nedenlerinin başında infeksiyonlar gelmektedir. NBA nedenleri bölgesel olarak değişmekle beraber ülkemiz için tüberküloz, bruselloz ve İE ilk düşünülecek hastalıklardır. Sipahi ve arkadaşları (2)'nın analizinde 403 infeksiyon olgusunun %36'sını tüberküloz, %12'sini bruselloz, %9.6'sını İE oluşturmaktadır. Çalışmamızda NBA kriterlerini karşılayan 97 olgunun %8.2'sinde İE saptandı.

İE'nin fizyopatolojisinden yüksek hızlı ve türbülan kan akımıyla oluşan endotel hasarı sorumlu tutulmaktadır. Vücutta gelişen bakteriyemi esnasında mikroorganizmalar endotel hasarı olan bölgeye yerleşerek vejetasyon adı verilen küçük kitleler oluşturur. İE'de en sık görülen etkenler sırasıyla stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklardır. Bunun dışında *Brucella* spp., HACEK grubu bakteriler (*Haemophilus* spp.*, Aggregatibacter*, *Cardiobacterium* spp.*, Eikenella* spp.*, Kingella* spp.), *Coxiella burnetii* ve *Bartonella* spp., Gram-negatif çomaklar ve mantarlar (özellikle *Candida* spp.) da etken olarak

Tablo 1. Olguların Demografik Bulguları ve Klinik Özellikleri

Olgu No.	Yaş	Cinsiyet	Şikayetleri	Fizik Muayene Bulguları
1	41	Erkek	Ateş, halsizlik, gece terlemesi	Pansistolik üfürüm
2	73	Erkek	Ateş, halsizlik	Pansistolik üfürüm
3	55	Kadın	Ateş, üşüme ve titreme, halsizlik	Pansistolik üfürüm, sol üst kadran hassasiyeti
4	21	Erkek	Ateş, gece terlemesi	Pansistolik üfürüm, splenomegali
5	73	Erkek	Ateş, halsizlik	Pansistolik üfürüm, metalik kalp sesi
6	62	Erkek	Ateş, üşüme ve titreme	Pansistolik üfürüm, sol subklavyen tünelli kateter
7	53	Erkek	Ateş, halsizlik, kilo kaybı	Pansistolik üfürüm, çomak parmak
8	50	Erkek	Ateş, halsizlik, nefes darlığı	Pansistolik üfürüm, peteşiler

Tablo 2. Olguların Laboratuvar Bulguları

Olgu No.	Lökosit ($\times10^3$/µl)	Hemoglobin (gr/dl)	CRP (mg/dl)	Prokalsitonin (ng/ml)	ESH (mm/saat)	Hematüri
1	12 500	8.4	7.8	7.2	72	+
2	13 600	9.4	9.8	1.8	118	+++
3	17 900	14	6.6	Normal	47	+++
4	9800	11.1	3.7	Normal	36	Eser
5	8900	12	10.9	Normal	42	Eser
6	8900	11.1	17.3	46.5	3	-
7	7800	10.3	2.6	Normal	46	Eser
8	22 600	10.7	12.8	Normal	49	-

CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimantasyon hızı.

Tablo 3. Olguların Predispozan Faktörleri, Ekokardiyografik Bulguları ve Uygulanan Cerrahi İşlemler

Olgu No.	Ekokardiyografi Bulguları	Tutulan Kapak	Predispozan Faktörler	Cerrahi
1	**TTE:** aort kapağında 20 mm vejetasyon, 3° aort yetersizliği ve 3° mitral yetersizliği	Aort ve mitral	-	AVR ve MVR
2	**TTE:** triküspid kapağında 17 mm ve 8 mm'lik vejetasyonlar ve triküspid kapakta koaptasyon kusuru	Triküspid	Kronik böbrek yetmezliği, koroner anjiyografi	Cerrahiyi kabul etmedi
3	**TTE:** mitral kapağında 18 mm vejetasyon ve 2° mitral yetersizliği	Mitral	-	Sol kardiyak kitle rezeksiyonu ve MVR
4	**TTE:** büyük vejetasyon ve 4° aort yetersizliği	Aort	Biküspid aort kapağı	AVR
5	**TÖE:** mitral kapağının her iki yüzeyinde 7 mm'lik vejetasyon ve 3° atriyoventriküler blok	Mitral	AVR ve MVR	Tıbbi tedaviyle izleniyor
6	**TTE:** aort kapağında 16 mm vejetasyon ve 3° aort yetersizliği	Aort ve triküspid	Santral diyaliz kateteri	Tıbbi tedaviyle triküspid kapağındaki vejetasyon kayboldu; sadece AVR yapıldı
7	**TTE:** aort kapağında 9 mm vejetasyon, 3° aort yetersizliği ve 2° mitral yetersizliği	Aort	Biküspid aort kapağı	Komplikasyon sonrası eksitus
8	**TTE:** aort kapağında vejetasyon, pulmoner kapakta 8 mm'lik vejetasyon ve 3-4° aort yetersizliği	Aort ve pulmoner	AVR ve 1 ay önce koroner anjiyografiyle stent konulması	Komplikasyon sonrası eksitus

TTE: transtorasik ekokardiyografi, TÖE: transözofageal ekokardiyografi, AVR: aort kapağı replasmanı, MVR: mitral kapağı replasmanı.

görülebilmektedir (4,5). Hastalarımızda en sık görülen etken stafilokoklardı; ikinci sırada enterokoklar saptandı. Bir hastamızda ise etken üretilemedi.

İE'nin klinik belirti ve bulguları oldukça değişkenlik gösterir. Yüksek ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı, halsizlik ve anemi görülebilmektedir (4,5). Açıklanamayan ateşi olan her hastada mutlaka İE akla gelmelidir. Hastalarımızda yüksek ateş (%100) ve halsizlik (%75) hastaneye en sık başvuru nedeniydi.

İE'li hastalarda etkene yönelik tahliller haricinde tam kan sayımı, CRP, ESH, tam idrar tetkiki, romatoid faktör tanıya yardımcı testlerdir (4-7). Bu tetkikler sıklıkla ilk karşılaşmada istenilen testlerdir. Yüksek saptanmaları İE varlığını destekler. Hastalarımızda lökositoz, ESH'de artış, CRP yüksekliği ve hematüri saptandı.

İE'de etken mikroorganizmanın belirlenmesi, tanı konması ve uygun tedavi başlanması açısından oldukça önemlidir. Etkeni belirlemede seri kan kültürleri, seroloji, peroperatif çıkarılan kapak ve vejetasyonun kültürü, histopatolojik incelemesi ve polimeraz zincir reaksiyonu kullanılmaktadır. Kan kültürü antimikrobiyal tedavi başlamadan önce ve 6-12 saat arayla en az 3 set olacak şekilde alınmalıdır (4,5,7-9). İE'de sürekli bakteriyemi olduğundan ateşli dönemde alınması gerekmez. Üreyen etkenlerin cilt florasından bulaştığı değerlendirilebileceğinden seri kültürlerde aynı etkenin üremesi oldukça değerlidir. Çalışmamızda hastalardan en az 6 set kan kültürü alındı. Bir olgu haricinde bütün hastalarda kan kültürlerinde etken üretildi. Cerrahi sırasında alınan kapakların mikrobiyolojik tetkiklerinde herhangi bir etken üremedi. Bu durum cerrahi öncesi antibiyotik almalarıyla ilişkilendirildi.

İE tanısında en çok kullanılan görüntüleme yöntemi ekokardiyografik incelemedir. İE düşünülen hastada hızlıca ilk yapılması gereken inceleme TTE olmalıdır (4,5,9,10). TTE negatif olmasına rağmen yüksek klinik şüphe varlığında, torasik görüntü kalitesinin kötü olması, yapay kapak veya diğer intrakardiyak araç varlığı, TTE'de vejetasyon görüldüğü durumlarda daha duyarlı ve özgül olması nedeniyle TÖE yapılmalıdır. Ekokardiyografi incelemesinde endokardiyal vejetasyon, apse, kapak perforasyonu veya yapay kapağın yeni ayrışması, kapak yetmezliği varlığı İE'yi destekler (5). Çalışmamızda 8 hastanın 7'sinde TTE ile tanı konulurken 1 hastada vejetasyon görülmedi. Hasta TÖE ile değerlendirildiğinde vejetasyon görüldü.

Duke ölçütleri klinik, mikrobiyolojik ve ekokardiyografik bulgulara dayanan, İE tanısında kullanılan ölçütlerdir. Günümüzde modifiye Duke ölçütlerinden yararlanılmaktadır. İE tanısında Duke ölçütlerinin duyarlılık ve özgüllüğü %80 olarak belirtilmiştir. Ancak kan kültürü negatif veya az sayıda kan kültürü alınmış olgularda, sağ kapak İE'si veya protez kapak veya kalp içi cihazların varlığında duyarlılığı düşüktür. Bu nedenle klinik değerlendirmenin önüne geçmemelidir (4,5). Çok kesitli kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT), beyin manyetik rezonans görüntülemesi, işaretli lökosit sintigrafisi ve florodeoksiglikoz pozitron emisyon tomografisi-BT gibi yeni görüntüleme yöntemleri endokard tutulumunun gösterilmesinde, kalp veya kalp dışı komplikasyonların saptanmasında, Duke ölçütlerinin duyarlılığını artırmaktadır (5,9).

İE tedavisi medikal ve cerrahi olmak üzere iki şekildedir. Medikal tedavide seçilecek antimikrobiyal ajanlar bakterisidal etkili olmalı, parenteral yoldan ve uzun süreli kullanılmalıdır. Etkili bir tedavi için etkenin üretilmesi, antibiyotik duyarlılığının belirlenmesi önemlidir ve ayrıca tutulan kapağın türüne (doğal-yapay kapak) göre antibiyotik seçilmelidir. İE'de seri kan kültürleri alındıktan sonra acilen ampirik antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Üreyen etkenin duyarlılığına göre tedavi yeniden gözden geçirilmelidir. Tedavi süresi yaklaşık 4-6 haftadır. Tedavide β-laktamlar, aminoglikozidler, glikopeptid-

ler ve daptomisin seçilebilir (4,5,9,11). Hastalarımızda kan kültürleri alındıktan sonra ampirik antibiyoterapi başlandı. Kan kültüründe üretilen etkenin antibiyotik duyarlılık sonucuna göre mevcut tedavileri düzenlendi.

İE'li hastalarda kalp yetmezliği, kontrol edilemeyen infeksiyon, septik emboli, ciddi kapak yetmezliği varlığında cerrahi indikasyonu vardır (4,5,7). İE'de mortaliteyi azaltmak için cerrahi girişimin zamanında ve uygun şekilde yapılması sağlanmalıdır. Hastalarımızın dördüne cerrahi uygulandı. Bir hastaya cerrahi önerildi ancak hasta kabul etmedi.

İE'de mortalite oranları, tanı ve tedavi başlanma süresi, altta yatan hastalık durumu, doğal ya da protez kapakta gelişmiş olması, üreyen etken gibi birçok değişkene bağlı olarak %15-30 arasında değişmektedir (5,12,13). Çalışmamızda 8 hastanın 2 (%25)'si mortal seyretmiştir.

Sonuç olarak, erken ve etkin antibiyoterapi ve gelişen cerrahi teknikler sayesinde İE tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Ancak bütün bu gelişmelere rağmen mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Hastanın multidisipliner yaklaşımla takip edilmesi, medikal tedavinin acil başlanması, indikasyonlar doğrultusunda erken cerrahi uygulanması, mortaliteyi azaltmaya yönelik etkili yaklaşımlardır. Ayrıca, predispozan faktörlerin varlığında yapılacak girişimlerde endokardit riskine yönelik profilaktik antibiyotik uygulaması, dikkat edilmesi gereken bir husustur. Önemli bir infeksiyon acili olan İE ateş ve üfürüm varlığında ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. İnkaya AÇ. Akova M. Enfektif endokardit, miyokardit, perikardit. *In:* Willke Topçu A, Söyletir. G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 951-68.
2. Sipahi OR, Senol S, Arsu G, *et al.* Pooled analysis of 857 published adult fever of unknown origin cases in Turkey between 1990-2006. *Med Sci Monit*. 2007; 13(7): CR318-CR22.
3. Kaya T, Tamer A. Nedeni bilinmeyen ateş. *Sakarya Tıp Derg*. 2014; 4(2): 104-8. [Crossref]
4. Çaylan R, Aydın K, Kaygusuz S, Köksal İ, Örem C. Otuz iki infektif endokardit atağının değerlendirilmesi. *Flora*. 2001; 6(4): 267-73.
5. Şimşek-Yavuz S, Akar AR, Aydoğdu S, *et al.* İnfektif endokarditin tanısı, tedavisi ve önlenmesi: ulusal uzlaşı raporu. *Klimik Derg*. 2019; 32(Suppl. 1): 2-116. [Crossref]
6. Şimşek Yavuz, S. İnfektif endokardit: güncel bilgiler. *Klimik Derg*. 2015; 28(2): 46-67. [Crossref]
7. Bruno H, Duval X. Infective endocarditis. *N Engl J Med*. 2013; 368(15): 1425-33. [Crossref]
8. Gould FK, Denning DW, Elliott TSJ, *et al.* Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(2): 269-89. [Crossref]
9. SEC Working Group for the ESC 2015 Guidelines on the Management of Infective Endocarditis, Expert Reviewers for the ESC 2015 Guidelines on the Management of Infective Endocarditis, and the SEC Guidelines Committee. Comments on the ESC 2015 Guidelines for the Management of Infective Endocarditis. *Rev Esp Cardiol*. 2016; 69(1): 7-10. [Crossref]
10. Breitkopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation*. 2005; 111(11): 1415-21. [Crossref]
11. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *Lancet*. 2012; 379(9819): 965-75. [Crossref]
12. Cabell CH, Jollis JG, Peterson GE, *et al.* Changing patient characteristics and the effect on mortality in endocarditis. *Arch Intern Med*. 2002; 162(1): 90-4. [Crossref]
13. Naber CK, Erbel R, Baddour LM, Horstkotte D. New guidelines for infective endocarditis: a call for collaborative research. *Int J Antimicrob Agents*. 2007; 29(6): 615-6. [Crossref]